

13. 7. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 7月15日

REC'D 26 AUG 2004

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-274684

WIPO

PCT

[ST. 10/C]: [JP 2003-274684]

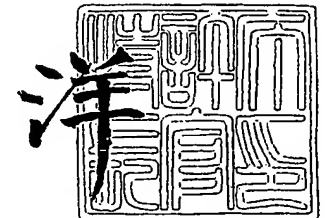
出 願 人  
Applicant(s): 住友製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



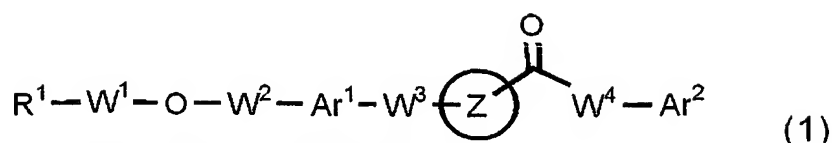
【書類名】 特許願  
【整理番号】 133147  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D249/502  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
    【氏名】 渡辺 健一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
    【氏名】 丸田 克紀  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
    【氏名】 永田 龍  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000183370  
    【氏名又は名称】 住友製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100121588  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 五十部 穰  
    【電話番号】 06-6466-5214  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 056546  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0205876

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



(式中、環 Z は、置換されてもよいヘテロアリールを表し、

$R^1$  は、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状アミノカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、置換されてもよいアリールスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基を表す)を表し、

$W^1$  および  $W^2$  は、置換されてもよい低級アルキレンを表し、

$Ar^1$  は、置換されてもよいアリーレン、または置換されてもよいヘテロアリーレンを表し、

$W^3$  は、低級アルキレン、低級アルケニレン、または  $-Y^1-W^5-$  (式中、 $Y^1$  は、酸素原子、硫黄原子、 $-S(O)-$  または  $-S(O)_2-$  を表し、 $W^5$  は、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表す)を表し、

$W^4$  は、単結合、 $-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-W^6-$  (式中、 $R^{10}$  は、水素原子、または置換されてもよい低級アルキルを表し、 $W^6$  は、低級アルキレンを表す)、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表し、

$Ar^2$  は、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいヘテロアリールを表す)で表されるヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

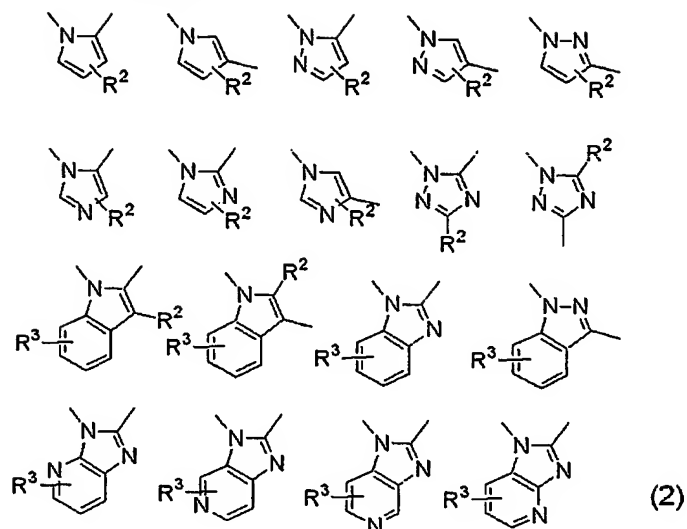
## 【請求項 2】

環 Z が置換されてもよいピロール環、置換されてもよいピラゾール環、置換されてもよいイミダゾール環、置換されてもよいトリアゾール環、置換されてもよいインドール環、置換されてもよいインダゾール環、または置換されてもよいベンズイミダゾール環であり、 $W^3$  が  $C_1-C_5$  アルキレン、 $C_2-C_5$  アルケニレン、または  $-Y^{1'}-W^{5'}-$  (式中、 $Y^{1'}$  は、酸素原子、または硫黄原子であり、 $W^{5'}$  が  $C_1-C_5$  アルキレン、または  $C_2-C_5$  アルケニレンである)であり、 $W^4$  が単結合、 $-NR^{10}-$ 、 $C_1-C_4$  アルキレン、または  $C_2-C_4$  アルケニレンである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【請求項 3】

環 Z が、式 (2)

## 【化 2】



(2)

(式中、 $R^2$  は、一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいチオールを表し、 $R^3$  は、一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいチオール、置換されてもよいヒドロキシ、置換されてもよい非芳香族複素環、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアシル、またはアルキルスルホニルを表し、結合の方向はいずれであってもよい。) のいずれか一つである請求項 1 記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【請求項 4】

環 Z が、置換されてもよいピロール環、置換されてもよいイミダゾール環、または置換されてもよいベンズイミダゾール環である請求項 1、2 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【請求項 5】

$W^1$  および  $W^2$  が、置換されてもよい直鎖の  $C_1-C_3$  アルキレン基、または置換されてもよい、環状構造を含む  $C_3-C_6$  アルキレン基である請求項 1～3 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【請求項 6】

$W^1$  および  $W^2$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $W^3$  が、直鎖の  $C_2-C_4$  アルキレン、 $C_3-C_4$  アルケニレン、または  $-Y^{1''}-W^{5''}-$  (式中、 $Y^{1''}$  が酸素原子であり、 $W^{5''}$  が直鎖の  $C_2-C_4$  アルキレンである) であり、 $W^4$  が、単結合、 $-NR^{10}-$ 、メチレン、またはトランスビニレンである請求項 1～3 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

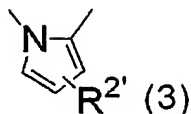
## 【請求項 7】

$Ar^1$  が、置換されてもよいフェニレンであり、置換様式として、 $W^2$  が  $W^3$  の結合位置に対しメタ位またはパラ位である請求項 1～6 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【請求項 8】

環 Z が式 (3)

## 【化 3】

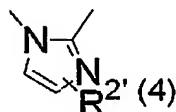


(式中、 $R^{2'}$  が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよいヘテロアリールである) であり、 $R^1$  がカルボキシル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基であり、 $W^1$  および  $W^2$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $Ar^1$  が置換されてもよいフェニレンであり、 $W^3$  が直鎖の  $C_2-C_4$  アルキレン、または  $C_3-C_4$  アルケニレンであり、 $Ar^2$  が置換されてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【請求項 9】

環 Z が式 (4)

## 【化 4】

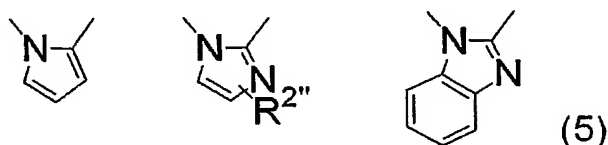


(式中、 $R^{2'}$  が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよいヘテロアリールである) であり、 $R^1$  がカルボキシル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基であり、 $W^1$  および  $W^2$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $Ar^1$  が置換されてもよいフェニレンであり、 $W^3$  が直鎖の  $C_2-C_4$  アルキレン、または  $C_3-C_4$  アルケニレンであり、 $Ar^2$  が置換されてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【請求項 10】

環 Z が式 (5)

## 【化 5】

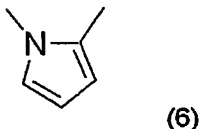


(式中、 $R^{2''}$  が水素原子もしくはフェニルである) のいずれか一つであり、 $R^1$  がカルボキシル基であり、 $W^1$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $W^2$  がメチレンであり、 $Ar^1$  がフェニレンであり、 $W^3$  がプロペニレンまたはプロピレンであり、 $Ar^2$  が置換されてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【請求項 11】

環 Z が式 (6)

## 【化 6】



であり、 $R^1$  がカルボキシル基であり、 $W^1$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $W^2$  がメチレンであり、 $Ar^1$  がフェニレンであり、 $W^3$  がプロペニレンまた

はプロピレンであり、 $Ar^2$  が置換されてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロア  
リアル誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【書類名】明細書

【発明の名称】新規ヘテロアリール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗糖尿病作用を有する新規なヘテロアリール化合物またはその塩に関する。詳しくはインスリン抵抗性を改善し、より安全に血糖値をコントロールする抗糖尿病作用を有する新規なヘテロアリール化合物に関する。さらに詳しくは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR)  $\alpha$  活性化作用、PPAR  $\gamma$  活性化作用、PPAR  $\alpha/\gamma$  活性化作用、または PPAR  $\alpha/\gamma$  活性化調節作用を有する新規なヘテロアリール化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

近年の生活習慣の変化に伴い、糖尿病患者数は増加の一途を辿っており、1997年に我が国で行われた調査では、糖尿病が強く疑われる人が690万人、糖尿病の可能性を否定できない人が680万人いると推定されている。我が国の糖尿病患者の大半は、インスリン分泌能の低下とインスリン抵抗性を基本的病態とする2型糖尿病に分類され、それぞれの病態に対する薬剤が開発されてきた。

インスリン分泌能の低下に対しては、古くから知られているスルホニルウレア (SU) 剤が広く使用されているが、重篤な副作用として低血糖の危険性があるほか、肥満が生じやすいことが知られている。

一方、インスリン抵抗性改善剤としては、チアゾリジンジオン系薬剤がある。

チアゾリジンジオン系薬剤として最初に発売されたのはトログリタゾンであるが、重篤な肝障害を生じ、発売中止となった。我が国では、現在、ピオグリタゾンが臨床の場で使用されているが、重篤な副作用として、循環血漿量の増加による心不全が報告されたため、平成12年10月に緊急安全性情報が出され、心不全、浮腫に対する注意が必要であることが示されている。欧米で用いられているロシグリタゾンについても、上気道感染、貧血、浮腫、体重増加などの副作用があるとされており、肝障害、循環器系の副作用などに対する懸念のないチアゾリジンジオン系薬剤は未だ発売されていない。

チアゾリジンジオン系薬剤はPPAR  $\gamma$  を活性化することにより、抗糖尿病作用を発揮すると考えられている。PPARには $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  ( $\beta$ ) などのサブタイプがあることが知られているが、高脂血症治療薬として用いられているフィブラート系薬剤 (クロフィブラート、フェノフィブラートなど) は、PPAR  $\alpha$  を活性化することにより、薬理作用を発現すると考えられている。動物モデルにPPAR  $\alpha$  活性化剤を投与することにより、インスリン抵抗性が改善されることが近年報告されており (例えば、非特許文献1)、PPAR  $\alpha$  活性化剤が、高脂血症のみならず糖尿病に対しても良好な作用を示す可能性が示されつつある。

PPAR  $\gamma$  あるいは $\alpha$ と $\gamma$ 両者を活性化する化合物は、チアゾリジンジオン系薬剤以外にもイソオキサゾリジンジオンなど多数報告されているが (例えば、非特許文献2)、臨床の場での有効性、安全性については、未だ不明である。現在、良好な抗糖尿病作用を示す安全性の高いPPAR  $\alpha$  アゴニスト、PPAR  $\gamma$  アゴニスト、PPAR  $\alpha/\gamma$  アゴニストまたはPPAR  $\alpha/\gamma$  活性化調節剤が切望されている。

また、ピロール基を有する糖尿病治療剤が知られている (例えば、特許文献1、特許文献2 参照) が、臨床の場での有効性、安全性についての報告はない。

【0003】

【特許文献1】特開2002-121186

【特許文献2】WO 02/085851

【非特許文献1】ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (Journal of Biological Chemistry)、Vol. 275、16638頁、2000年

【非特許文献2】ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal

of Medicinal Chemistry)、43、527頁、2000年  
【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明が解決しようとする課題は、PPAR $\alpha$ 活性化作用、PPAR $\gamma$ 活性化作用、またはPPAR $\alpha/\gamma$ 活性化作用を有し、インスリン抵抗性を改善し、安全性にも優れた、糖尿病予防または治療剤を供給することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

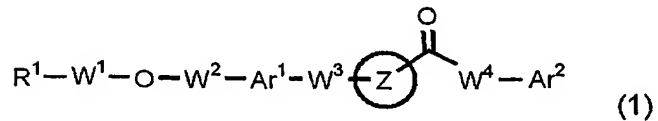
本発明者らは、鋭意研究した結果、新規ヘテロアリール誘導体がPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、またはPPAR $\alpha/\gamma$ を活性化し、インスリン抵抗性を改善することにより、高血糖状態を改善するとともに、安全性にも優れ、糖尿病の予防・治療に対して有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 式(1)

【0006】

【化1】



(式中、環Zは、置換されてもよいヘテロアリールを表し、

R<sup>1</sup> は、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状アミノカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、置換されてもよいアリールスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基を表す)を表し、

W<sup>1</sup> およびW<sup>2</sup> は、置換されてもよい低級アルキレンを表し、

Ar<sup>1</sup> は、置換されてもよいアリーレン、または置換されてもよいヘテロアリーレンを表し、

W<sup>3</sup> は、低級アルキレン、低級アルケニレン、または-Y<sup>1</sup>-W<sup>5</sup>- (式中、Y<sup>1</sup> は、酸素原子、硫黄原子、-S(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-を表し、W<sup>5</sup> は、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表す)を表し、

W<sup>4</sup> は、単結合、-NR<sup>10</sup>-, -NR<sup>10</sup>-W<sup>6</sup>- (式中、R<sup>10</sup> は、水素原子、または置換されてもよい低級アルキルを表し、W<sup>6</sup> は、低級アルキレンを表す)、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表し、

Ar<sup>2</sup> は、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいヘテロアリールを表す)で表されるヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0007】

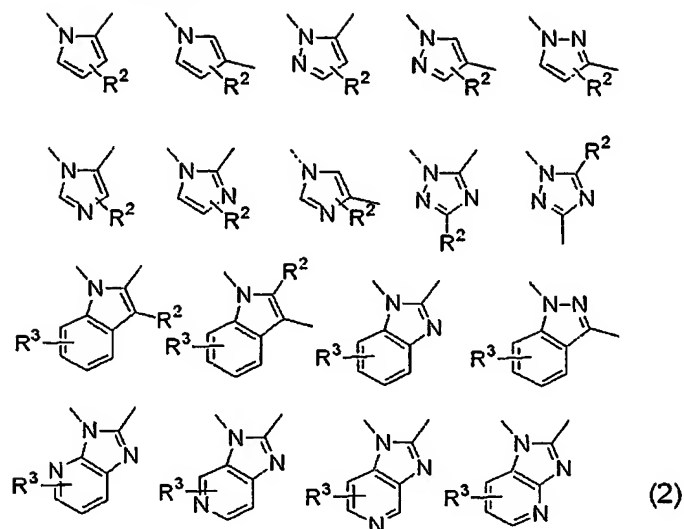
(2) 環Zが置換されてもよいピロール環、置換されてもよいピラゾール環、置換されてもよいイミダゾール環、置換されてもよいトリアゾール環、置換されてもよいインドール環、置換されてもよいインダゾール環、または置換されてもよいベンズイミダゾール環であり、W<sup>3</sup> がC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> アルケニレン、または-Y<sup>1'</sup>-W<sup>5'</sup>- (式中、Y<sup>1'</sup> は、酸素原子、または硫黄原子であり、W<sup>5'</sup> がC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> アルキレン、またはC<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> アルケニレンである)であり、W<sup>4</sup> が単結合、-NR<sup>10</sup>-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキレン、またはC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> アルケニレンである前記1記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0008】

(3) 環Zが、式(2)

【0009】

## 【化 2】



(式中、 $R^2$  は、一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいチオールを表し、 $R^3$  は、一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいチオール、置換されてもよいヒドロキシ、置換されてもよい非芳香族複素環、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアシル、またはアルキルスルホニルを表し、結合の方向はいずれであってもよい。) のいずれか一つである前記 1 記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【0010】

(4) 環 Z が、置換されてもよいピロール環、置換されてもよいイミダゾール環、または置換されてもよいベンズイミダゾール環である前記 1, 2 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【0011】

(5)  $W^1$  および  $W^2$  が、置換されてもよい直鎖の  $C_1-C_3$  アルキレン基、または置換されてもよい、環状構造を含む  $C_3-C_6$  アルキレン基である前記 1~3 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【0012】

(6)  $W^1$  および  $W^2$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $W^3$  が、直鎖の  $C_2-C_4$  アルキレン、 $C_3-C_4$  アルケニレン、または  $-Y^{1''}-W^5--$  (式中、 $Y^{1''}$  が酸素原子であり、 $W^5$  が直鎖の  $C_2-C_4$  アルキレンである) であり、 $W^4$  が、単結合、 $-NR^{10}-$ 、メチレン、またはトランスビニレンである前記 1~3 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【0013】

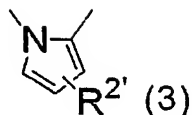
(7)  $Ar^1$  が、置換されてもよいフェニレンであり、置換様式として、 $W^2$  が  $W^3$  の結合位置に対しメタ位またはパラ位である前記 1~6 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

## 【0014】

(8) 環 Z が式 (3)

## 【0015】

## 【化3】



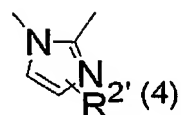
(式中、 $R^{2'}$  が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよいヘテロアリールである) であり、 $R^1$  がカルボキシル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基であり、 $W^1$  および  $W^2$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $Ar^1$  が置換されてもよいフェニレンであり、 $W^3$  が直鎖の  $C_2 - C_4$  アルキレン、または  $C_3 - C_4$  アルケニレンであり、 $Ar^2$  が置換されてもよいフェニルである前記 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0016】

(9) 環Zが式 (4)

【0017】

## 【化4】



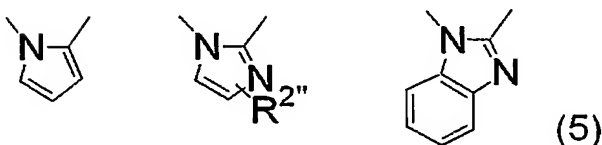
(式中、 $R^{2'}$  が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されてもよいフェニル、または置換されてもよいヘテロアリールである) であり、 $R^1$  がカルボキシル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基であり、 $W^1$  および  $W^2$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $Ar^1$  が置換されてもよいフェニレンであり、 $W^3$  が直鎖の  $C_2 - C_4$  アルキレン、または  $C_3 - C_4$  アルケニレンであり、 $Ar^2$  が置換されてもよいフェニルである前記 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0018】

(10) 環Zが式 (5)

【0019】

## 【化5】

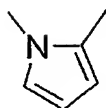


(式中、 $R^{2''}$  が水素原子もしくはフェニルである) のいずれか一つであり、 $R^1$  がカルボキシル基であり、 $W^1$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $W^2$  がメチレンであり、 $Ar^1$  がフェニレンであり、 $W^3$  がプロペニレンまたはプロピレンであり、 $Ar^2$  が置換されてもよいフェニルである前記 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

(11) 環Zが式 (6)

【0020】

## 【化6】



であり、 $R^1$  がカルボキシル基であり、 $W^1$  が置換されてもよいメチレン、またはエチレンであり、 $W^2$  がメチレンであり、 $Ar^1$  がフェニレンであり、 $W^3$  がプロペニレンまた

はプロピレンであり、 $Ar^2$  が置換されてもよいフェニルである前記 1 記載のヘテロアリアル誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【発明の効果】

【0021】

本発明により、インスリン抵抗性を改善し、より安全にコントロールする、糖尿病に対する予防薬、または治療薬として有用な、新規ヘテロアリアル誘導体またはその塩の提供が可能になった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

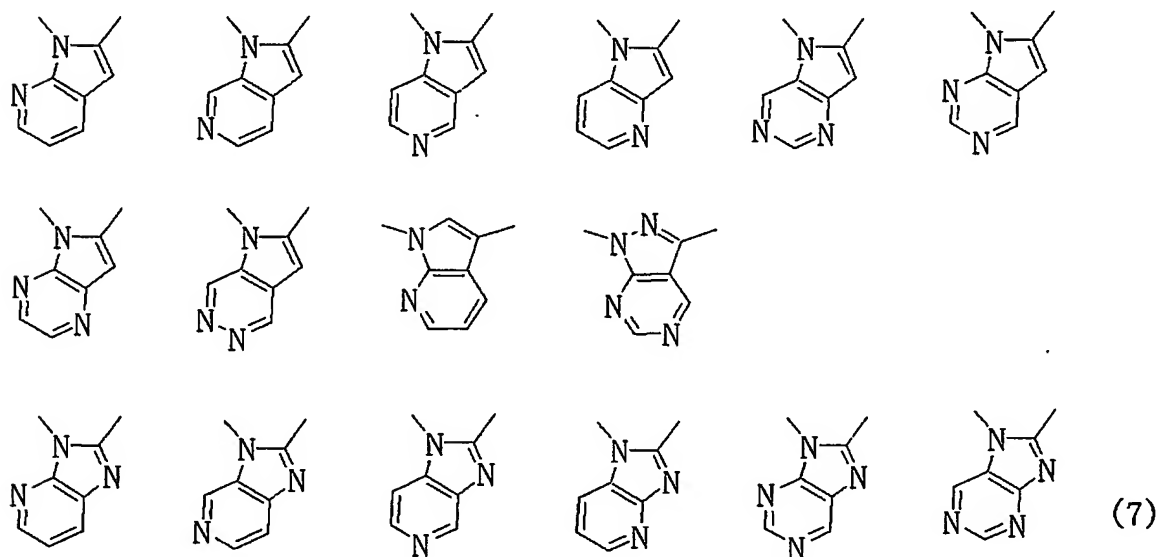
本発明は、以下の新規なヘテロアリアル誘導体およびその塩等に関する。

次に本発明に係る式 (1) で表されるヘテロアリアル誘導体の、該式中の定義につき、以下に具体的に説明する。

環 Z におけるヘテロアリアルとしては、例えば、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、インドール環、インダゾール環、ベンズイミダゾール環、もしくは式 (7)

【0023】

【化 7】



【0024】

で表されるものが挙げられ、置換可能な位置に 1-3 個の置換基を有していてもよい。

ピロール環としては、例えばピロール-1, 2-ジイル、ピロール-1, 3-ジイル、ピロール-3, 4-ジイル等が、ピラゾール環としては、例えばピラゾール-1, 5-ジイル、ピラゾール-1, 4-ジイル、ピラゾール-1, 3-ジイル等が、イミダゾール環としては、例えばイミダゾール-1, 2-ジイル、イミダゾール-1, 5-ジイル、イミダゾール-1, 4-ジイル、イミダゾール-4, 5-ジイル等が、トリアゾール環としては、例えば 1, 2, 4-トリアゾール-1, 5-ジイル、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル、1, 3, 4-トリアゾール-1, 2-ジイル等が、インドール環としては、例えばインドール-1, 2-ジイル、インドール-1, 3-ジイル、インドール-1, 6-ジイル等が、インダゾール環としては、例えばインダゾール-1, 3-ジイル等が、ベンズイミダゾール環としては、ベンズイミダゾール-1, 2-ジイル等が挙げられるが、好ましくは、ピロール-1, 2-ジイル、ピロール-1, 3-ジイル、イミダゾール-1, 2-ジイル、イミダゾール-1, 5-ジイル、1, 2, 4-トリアゾール-1, 5-ジイル、インドール-1, 2-ジイル、インドール-1, 3-ジイル、ベンズイミダゾール-1, 2-ジイルが挙げられる。

$Ar^2$  における、「置換されてもよいアリール」のアリールとしては、例えばフェニル

、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。好ましくはフェニルが挙げられる。

【0025】

$Ar^2$ における、「置換されてもよいヘテロアリール」のヘテロアリールとしては、例えば、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1から3個のヘテロ原子を含む単環性または二環性のヘテロアリールが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール等の単環性5員環ヘテロアリール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン等の単環性6員環ヘテロアリール、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、プリン、4-H-キノリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン等の二環性ヘテロアリール等が挙げられ、より好ましくは、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン、インドール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンが挙げられる。

$Ar^1$ における、「置換されてもよいアリーレン」のアリーレンとしては、例えば $C_6-C_{10}$ アリーレン基が挙げられ、具体的には1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル等が挙げられる。好ましくは1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレンが挙げられる。

$Ar^1$ における、「置換されてもよいヘテロアリーレン」のヘテロアリーレンとしては、例えば、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1から3個のヘテロ原子を含む単環性または二環性のヘテロアリーレン基が挙げられる。具体的には、ピリジン-ジイル、ピリミジン-ジイル、ピラジン-ジイル、ピリダジン-ジイル、トリアジン-ジイル等の単環性6員環ヘテロアリーレン、チオフェン-ジイル、フラン-ジイル、ピロール-ジイル、イミダゾール-ジイル、ピラゾール-ジイル、チアゾール-ジイル、オキサゾール-ジイル、イソチアゾール-ジイル、イソオキサゾール-ジイル等の単環性5員環ヘテロアリーレン、インドール-ジイル、イソインドール-ジイル、インドリジン-ジイル、インダゾール-ジイル、プリン-ジイル、4-H-キノリジン-ジイル、キノリン-ジイル、イソキノリン-ジイル、フタラジン-ジイル、ナフチリジン-ジイル、キノキサリン-ジイル、キナゾリン-ジイル、ベンズイミダゾール-ジイル、ベンズチアゾール-ジイル、ベンズオキサゾール-ジイル、ベンゾフラン-ジイル、ベンゾチオフェン-ジイル等の二環性ヘテロアリーレン等が挙げられ、より好ましくは、ピリジン-ジイル、チオフェン-ジイル、ピロール-ジイル、フラン-ジイル、インドール-ジイルが挙げられる。

【0026】

$Ar^2$ における「置換されてもよいアリール」、「置換されてもよいヘテロアリール」、 $Ar^1$ における「置換されてもよいアリーレン」、「置換されてもよいヘテロアリーレン」の置換基の数としては、それぞれ置換可能な位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有してもよい。該置換基としては、例えば置換されてもよい低級アルキル、低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、置換されてもよい非芳香族複素環、ハロゲン原子、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアシル、置換されてもよいヒドロキシ基、置換されてもよいチオール、アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、アルキル置換されていてもよいカルバモイル基が挙げられる。

「置換されてもよい低級アルキル」の低級アルキルとしては、例えば、直鎖状、分枝状、または環状構造を含む $C_1-C_8$ アルキルが挙げられ、具体的には、直鎖状、または分枝状のアルキルとしては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、t-ブチルが挙げられる。環状構造を含むアルキルとしては、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、2-プロピル、シクロプロピルが挙げられる。

## 【0027】

該「置換されてもよい低級アルキル」における置換基としては、水酸基、オキソ、アミノ、 $C_1-C_8$ モノアルキルアミノ（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等）、 $C_2-C_{12}$ ジアルキルアミノ（例えばジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、 $C_1-C_8$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、1-プロピルオキシ、2-プロピルオキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、 $C_1-C_8$ ハロアルコキシ（例えばトリフルオロメトキシ等）、非芳香族複素環（例えばモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、4-メチル-1-ピペラジノ等）、アリール（例えばフェニル、1-ナフチル等）、またはヘテロアリール（例えばピリジル、チエニル、フラニル等）が挙げられ、好ましくはメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メトキシ、エトキシ、2-プロピルオキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメトキシ、モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、フェニル、ピリジルが挙げられる。

「低級アルケニル」としては、直鎖状、分枝状、または環状構造を含む $C_2-C_8$ アルケニルが挙げられ、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等が挙げられ、好ましくはビニル、2-プロペニルが挙げられる。

「アリール、置換アリール」のアリールとしては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルが挙げられる。

「ヘテロアリール、置換ヘテロアリール」のヘテロアリールとしては、 $Ar^2$ におけるヘテロアリールと同様であり、好ましくはチオフェン、フラン、ピロール、ピリジン等が挙げられる。

## 【0028】

「置換されてもよい非芳香族複素環」の非芳香族複素環としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する炭素数2~6のものが挙げられ、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、4-メチル-1-ピペラジノ等が挙げられ、好ましくはモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノが挙げられる。

該「置換アリール、置換ヘテロアリール、置換されてもよい非芳香族複素環」における置換基としては、 $C_1-C_8$ アルキル（例えば、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、 $t$ -ブチル等）、 $C_1-C_8$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、1-プロピルオキシ、2-プロピルオキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、 $C_1-C_8$ ハロアルコキシ（例えばトリフルオロメトキシ等）、 $C_1-C_8$ ハロアルキル（トリフルオロメチル等）が挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、2-プロピル、メトキシ、エトキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルが挙げられる。

ハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましくはフッ素、塩素が挙げられる。

## 【0029】

「置換されてもよいアミノ」としては、 $C_1-C_8$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル等）、 $C_1-C_8$ アシル（例えばアセチル、プロピオニル等）、アリール（例えば、フェニル等）、またはヘテロアリールでモノまたはジ置換されてもよいアミノが挙げられる。好ましくは、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ等が挙げられる。

「置換されてもよいアシル」のアシルとしては、ホルミルの他、 $C_1-C_8$ アルキル（例えば、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、 $t$ -ブチル等）、アリール（例えば、フェニル等）、またはヘテロアリール（例えばチエニル、ピリジル等）とカルボニル基が結合した基が挙げられる。アシルとして好ましくは、アセチル、プロピオニル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル等が挙げられる。

該アシルは置換可能な位置に1-3個の置換基を有していてもよく、この場合の置換基

としては、 $C_1-C_3$  の直鎖または分枝状アルキル（好ましくはメチル、エチル、2-プロピル等）、 $C_1-C_3$  の直鎖または分枝状アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ等）、ハロゲン（好ましくはフッ素、塩素）、ヒドロキシ、アミノ等が挙げられる。

「置換されてもよいヒドロキシ基」としては、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアラルキルオキシ、置換されてもよいアリールオキシ、または置換されてもよいアシルオキシ等が挙げられる。

#### 【0030】

「置換されてもよいアルコキシ」のアルコキシとしては、 $C_1-C_8$  アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、シクロペンチルオキシ等）が挙げられ、好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロピルオキシが挙げられる。また、隣接してアルキル、アルコキシがある場合は、隣接基と置換基を有する環を形成しても良く、具体的には、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、2-メチルーメチレンジオキシ、2-メチルーエチレンジオキシ、1-オキシ-2-エチレン、1-オキシ-2-プロピレン等が挙げられ、好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシが挙げられる。

「置換されてもよいアラルキルオキシ」のアラルキルオキシとしては、例えばフェニル- ( $C_1-C_4$  アルキル) オキシが挙げられ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシが挙げられる。

#### 【0031】

「置換されてもよいアリールオキシ」のアリールオキシとしては、例えばフェニルオキシ、1-ナフチルオキシ等が挙げられ、好ましくはフェニルオキシが挙げられる。

「置換されてもよいアシルオキシ」のアシルオキシとしては、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ等が挙げられる。

上記「置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアラルキルオキシ、置換されてもよいアリールオキシ、または置換されてもよいアシルオキシ」の置換基としては、例えばハロゲン（好ましくはフッ素、塩素）、 $C_1-C_3$  の直鎖または分枝状アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ）、 $C_1-C_3$  の直鎖または分枝状アルキル（好ましくはメチル、エチル、2-プロピル等）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

#### 【0032】

「置換されてもよいチオール」としては、アルキルチオ、アラルキルチオ、アリールチオ、またはヘテロアリールチオ等が挙げられる。

アルキルチオとしては、例えばメチルチオ、エチルチオ、2-プロピルチオ、またはシクロペンチルチオ等が挙げられ、好ましくはメチルチオ、エチルチオが挙げられる。

アラルキルチオとしては、例えばフェニル- ( $C_1-C_8$  アルキル) チオが挙げられ、好ましくはベンジルチオ、フェネチルチオが挙げられる。

アリールチオとしては、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ等が挙げられ、好ましくはフェニルチオが挙げられる。

ヘテロアリールチオとしては、好ましくはピリジルチオ、イミダゾリルチオ等が挙げられる。

アルキルスルホニルとしては、直鎖または分枝の  $C_1-C_8$  アルキルスルホニルが挙げられ、好ましくはメタンスルホニル、エタンスルホニル、2-プロピルスルホニル等が挙げられる。

#### 【0033】

「アルキル置換されていてよいカルバモイル基」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖の  $C_1-C_6$  モノアルキルアミノカルボニル、または直鎖もしくは分枝鎖の  $C_2-C_1_2$  ジアルキルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖の  $C_1-C_6$  アルキルアミノカルボニルとしては、好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、2-プロピルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖の  $C_2-C_1_2$  ジアルキルアミノカルボニルとしては、例えば、同一または異なる

るアルキルで置換されたカルバモイルが挙げられ、好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、ジシクロヘキシルアミノカルボニルが挙げられる。

## 【0034】

W<sup>4</sup> および W<sup>6</sup> における、低級アルキレンとしては、例えば、直鎖状、または分枝状の C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキレンもしくは環状構造を含む C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> アルキレンが挙げられ、好ましくは直鎖状、または分枝状の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレンもしくは環状構造を含む C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> アルキレンが挙げられる。直鎖状、または分枝状の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレンとしてはメチレン、エチレン、トリメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-エチルエチレン等が挙げられ、好ましくはメチレン、エチレンが挙げられる。環状構造を含む C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> アルキレンとしては、式 (8)

## 【0035】

## 【化8】



で表されるアルキレンが挙げられる。

## 【0036】

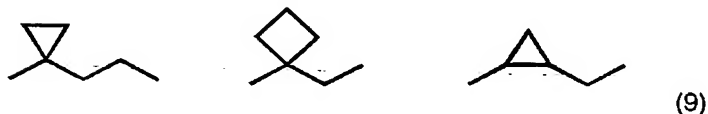
W<sup>4</sup> における、低級アルケニレンとしては、例えば、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニレンが挙げられ、好ましくは C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニレンが挙げられる。C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニレンとしては、例えば直鎖状、または分枝状の C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニレンが挙げられ、具体的にはシスまたはトランス-ビニレン、シスまたはトランス-1-プロペニレン、シスまたはトランス-2-プロペニレン、シスまたはトランス-1-ブテニレン、シスまたはトランス-2-ブテニレン、トランス-1-メチル-ビニレン、トランス-1-エチル-ビニレン、トランス-1-メチル-1-プロペニレン、トランス-2-メチル-1-プロペニレン等が挙げられ、好ましくはシスまたはトランス-ビニレンが挙げられる。

## 【0037】

W<sup>3</sup> および W<sup>5</sup> における低級アルキレンとしては、例えば、直鎖状、または分枝状の C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキレンもしくは環状構造を含む C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> アルキレンが挙げられ、好ましくは、直鎖状、または分枝状の C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキレンもしくは環状構造を含む C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub> アルキレンが挙げられる。直鎖状、または分枝状の C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキレンとしてはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチル-エチレン、1, 1-ジメチル-エチレン、1-メチル-プロピレン、1, 1-ジメチル-プロピレン等が、環状構造を含む C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub> アルキレンとしては、式 (9)

## 【0038】

## 【化9】



で表されるアルキレンが挙げられ、より好ましくはエチレン、トリメチレン、テトラメチレンが挙げられる。

## 【0039】

W<sup>3</sup>、W<sup>5</sup> における、低級アルケニレンとしては、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニレンが挙げられ、好ましくは C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルケニレンが挙げられる。C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルケニレンとしては、例えば直鎖状、または分枝状の C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルケニレンが挙げられ、具体的にはシスまたはトランス-ビニレン、シスまたはトランス-1-プロペニレン、シスまたはトランス-2-プロペニレン、シスまたはトランス-1-ブテニレン、シスまたはトランス-2-ブテニレン、シスまたはトランス-3-ブテニレン、シスまたはトランス-1-メチル-2

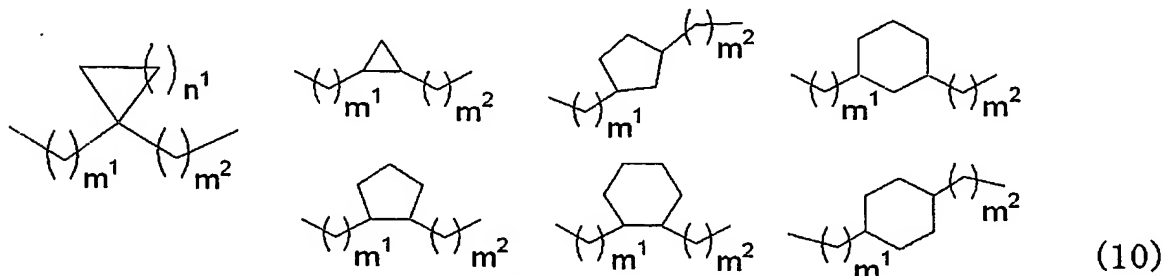
ープロペニレン、シスまたはトランス-3-メチル-2-プロペニレン、シスまたはトランス-2-メチル-2-プロペニレン、シスまたはトランス-1-メチル-2-プロペニレン等が挙げられ、より好ましくは、トランス-1-プロペニレン、トランス-1-ブテニレンが挙げられる。

#### 【0040】

$W^1$  および  $W^2$  において、「置換されてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンとしては、直鎖の  $C_1-C_{10}$  アルキレンもしくは環状構造を含む  $C_3-C_{10}$  アルキレンが挙げられ、好ましくは直鎖の  $C_1-C_4$  アルキレンもしくは環状構造を含む  $C_3-C_8$  アルキレンが挙げられる。直鎖の  $C_1-C_4$  アルキレンとしてはメチレン、エチレン、トリメチレン等が挙げられ、より好ましくはメチレン、エチレンが挙げられる。環状構造を含む  $C_3-C_8$  アルキレンとしては、式 (10)

#### 【0041】

#### 【化10】



(式中、 $m^1$ 、 $m^2$  は0から2の整数を表し、 $n^1$  は1から4の整数を表す)で表されるアルキレン等が挙げられる。

#### 【0042】

$W^1$  および  $W^2$  における、「置換されてもよい低級アルキレン」の置換基としては、例えば置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、ハロゲン原子、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアシル、置換されてもよいチオール、または置換されてもよいヒドロキシ基等が挙げられ、さらにオキソ等が挙げられる。但し、オキソが置換する場合、安息香酸エステルは含まないものとする。該置換基の数は、置換可能な位置に1~5個、好ましくは1~2個の置換基を有してもよい。

該「置換されてもよい低級アルキル」、「置換されてもよいアリール」、「置換されてもよいヘテロアリール」、ハロゲン原子、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアシル、「置換されてもよいヒドロキシ基」および「置換されてもよいチオール」については、 $Ar^2$  における「置換されてもよいアリール」、「置換されてもよいヘテロアリール」、 $Ar^1$  における「置換されてもよいアリール」、または「置換されてもよいヘテロアリール」の置換基として定義されたものと同様である。

$W^1$  および  $W^2$  における、「置換されてもよい低級アルキレン」の置換基として好ましくは、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、シクロプロピル、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチル、トリフルオロメチル、フェニル、ピロール、チオフエン、ピリジン、フッ素、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、アセチル、ベンゾイル、メチルチオ、エチルチオ、メトキシ、エトキシ、1-プロピルオキシ、2-プロピルオキシ、オキソ等が挙げられる。

#### 【0043】

$R^1$  におけるアルコキシカルボニルとしては、例えば直鎖または分枝鎖の  $C_1-C_8$  アルコキシを有する、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、2-メチルプロポキシ、ブトキシ、2-メチル-2-プロポキシ等を有するカルボニルが挙げられ、好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルが挙げられる。

$R^1$  における置換されてもよいカルバモイルとしては、例えば直鎖または分枝鎖の  $C_1$

—C<sub>8</sub> アルキルアミノカルボニルもしくは直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>—C<sub>12</sub> ジアルキルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> アルキルアミノカルボニルとしては、具体的にはメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、2-プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル等が挙げられ、好ましくは、直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> アルキルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>—C<sub>12</sub> ジアルキルアミノカルボニルとしては、例えば、同一または異なるアルキルで置換されたカルバモイルが挙げられ、具体的にはジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、ブチルメチルアミノカルボニル、エチルブチルアミノカルボニル、ジシクロヘキシルアミノカルボニル等が挙げられ、好ましくは、直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>—C<sub>8</sub> ジアルキルアミノカルボニルが挙げられる。

#### 【0044】

R<sup>1</sup> における置換されてもよい環状アミノカルボニルとしては、例えば、環構成原子として酸素原子、硫黄原子、または窒素原子を含んでいてもよい5～7員環状のアミノを有し、この環状アミノはさらにC<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> アルキル、水酸基等で置換されてもよい、具体的にはピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、4-ヒドロキシピペリジノ等が挙げられ、好ましくは、ピロリジノ、モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジノ、4-メチルピペラジニルが挙げられる。

R<sup>1</sup> における置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイルとしては、例えば置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> アルキルスルホニルを有する、具体的には、メタンスルホニル、エタンスルホニル、1-プロパンスルホニル、2-プロパンスルホニル、ブタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、フェニルメチルスルホニル、ピリジルメチルスルホニル等が挙げられ、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル、2-プロパンスルホニルが挙げられる。

R<sup>1</sup> における置換されてもよいアリールスルホニルカルバモイルとしては、例えば、ベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、3-メチルベンゼンスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等が挙げられ、好ましくはベンゼンスルホニルが挙げられる。

#### 【0045】

R<sup>10</sup> における「置換されてもよい低級アルキル」の低級アルキルとしては、直鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>10</sub> アルキルもしくは環状構造を含むC<sub>3</sub>—C<sub>10</sub> アルキル等が挙げられ、好ましくは、直鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>5</sub> アルキルもしくは環状構造を含むC<sub>3</sub>—C<sub>5</sub> アルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、2-プロピル等が挙げられる。

該「R<sup>10</sup> における、置換されてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> アルキル」の置換基としては、例えば、ハロゲン、C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> の直鎖または分枝状アルコキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> の直鎖または分枝状アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、ピリジル等が挙げられ、好ましくは、フッ素、塩素、メトキシ、エトキシ、2-プロポシ、メチル、エチル、2-プロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、ピリジルが挙げられる。

#### 【0046】

R<sup>2</sup> におけるハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましくはフッ素、塩素が挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアルキル」のアルキルとしては、例えば、C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub> の直鎖、分枝状または環状構造を含むアルキルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、2-プロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル等が挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいアリール」のアリールとしては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルが挙げられる。

R<sup>2</sup> における「置換されてもよいヘテロアリール」のヘテロアリールとしては、前記「

$Ar^2$  における、置換されてもよいヘテロアリールのヘテロアリール」として定義したものと同様であり、好ましくは、チオフエン、フラン、ピロール、ピリジン等が挙げられる。

$R^2$  における置換されてもよいチオールとしては、前記「 $Ar^2$  におけるアリールまたはヘテロアリールの置換基」として定義したものと同様であり、好ましくは、メチルチオ、エチルチオ、2-プロピルチオ、ベンジルチオ、フェニルチオ、ピリジルチオ、イミダゾリルチオ等が挙げられる。

$R^2$  における、「置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール」の置換基としては、例えばハロゲン、 $C_1-C_3$  の直鎖または分枝状アルコキシ、 $C_1-C_3$  の直鎖または分枝状アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等が挙げられ、好ましくは、フッ素、塩素、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、メチル、エチル、2-プロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

#### 【0047】

$R^3$  における、ハロゲン原子、「置換されてもよいアルキル」、「置換されてもよいアリール」、「置換されてもよいヘテロアリール」、「置換されてもよいチオール」としては、 $R^2$  において定義されたものと同様である。

$R^3$  における、「置換されてもよいヒドロキシ、置換されてもよい非芳香族複素環、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアシル、またはアルキルスルホニル」としては、前記「 $Ar^2$  におけるアリールまたはヘテロアリールの置換基」として定義したものと同様であり、好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メタンスルホニル等が挙げられる。

#### 【0048】

式(7)で表されるヘテロアリールの置換基としては、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいチオール、置換されてもよいヒドロキシ、置換されてもよい非芳香族複素環、置換されてもよいアミノ、または置換されてもよいアシル、またはアルキルスルホニルを表す。好ましくは、それぞれの置換基について  $R^3$  において例示されたものと同様のものが挙げられる。

#### 【0049】

プロドラッグとしては、生体内で化学的または生化学的に加水分解されて本発明の化合物を再生するものを言う。例えば、本発明ヘテロアリール化合物がカルボキシルを有する場合には、そのカルボキシルが適当なエステルに変換された化合物が挙げられる。このエステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、1-プロピルエステル、2-プロピルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、アセチルオキシメチルエステル、シクロヘキシルアセチルオキシメチルエステル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチルエステル、エチルオキシカルボニルオキシ-1-エチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチルエステル等が挙げられる。

薬学上許容される塩としては、本発明のヘテロアリール化合物またはその薬学上許容される塩が酸性基を有する場合は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、亜鉛塩等の無機金属塩、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリヒドロキシメチルアミノメタン、アミノ酸等有機塩基塩等が挙げられる。本発明のヘテロアリール化合物またはその薬学上許容される塩が塩基性基を有する場合は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、および酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

本発明には、式(1)のヘテロアリール化合物のプロドラッグも含まれる。また、本発明には、式(1)のヘテロアリール化合物もしくはプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。

## 【0050】

本発明のヘテロアリール化合物は、例えば以下に詳述する製造法、もしくはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

なお、原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。

本発明のヘテロアリール化合物のヘテロアリール部分は、自体公知の方法、例えば *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (例えば、ピロール誘導体: vol. 48 part 1, part 2; ピラゾール誘導体: vol. 22; イミダゾール誘導体: vol. 6 part 1; トリアゾール誘導体: vol. 6 part 1; インドール誘導体: vol. 25 part II, part II I, part 4; インダゾール誘導体: vol. 22; ベンズイミダゾール誘導体: vol. 40 part 1, part 2 等が挙げられる)、*Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl) (例えば、ピロール誘導体: *Hetarene I*, TEIL 1, E 6 a, p 556-798; ピラゾール誘導体: *Hetarene III*, TEIL 2, E 8 b, p 399-710; イミダゾール誘導体: *Hetarene III*, TEIL 3, E 8 c, p 1-215; トリアゾール誘導体: *Hetarene II*, TEIL 2, E 7 b, p 286-686; インドール誘導体: *Hetarene I*, TEIL 2 a, E 6 b 1, p 546-848, E 6 b 2, p 849-1336; インダゾール誘導体: *Hetarene III*, TEIL 2, E 8 b, p 764-856; ベンズイミダゾール誘導体: *Hetarene III*, TEIL 3, E 8 c, p 216-391 等が挙げられる)、*Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (例えば、ピロール誘導体、インドール誘導体: vol. 4; ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体: vol. 5; イミダゾール誘導体、ベンズイミダゾール誘導体: vol. 5; トリアゾール誘導体: vol. 5 などが挙げられる)、*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (例えば、ピロール誘導体、インドール誘導体: vol. 2; ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体: vol. 3; イミダゾール誘導体、ベンズイミダゾール誘導体: vol. 3; トリアゾール誘導体: vol. 4 等が挙げられる)、ヘテロ環化合物の化学 (講談社、1988年発行)、新実験化学講座14巻 [IV] (丸善、1977発行)、WO 02/085851、WO 02/10131-A1 等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

なお、これらの反応は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で製造することもできる。

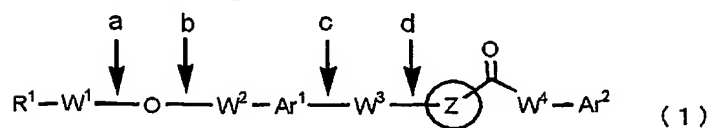
## 【0051】

以降の各反応において、必要に応じて、官能基を保護することができる。保護基およびその保護、脱保護の技術は T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999) に詳しく述べられている。

## 製造法 (1)

## 【0052】

## 【化11】



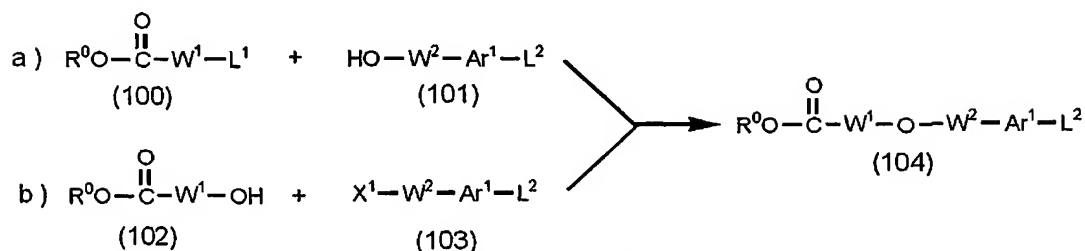
式 (1) のヘテロアリール誘導体は、a-d の部分でそれぞれ結合を形成することで、製造することができる。a-d 部分の結合形成方法は、製造法 (1-1) - 製造法 (1-3) のように例示することができる。a-d 部分の結合形成の順番については、適宜変更することができる。また各製造法における出発物質は、公知の原料から a-d 部分の結合

形成方法を組み合わせることで製造することができる。

製造法 (1-1) a、b 部分での O-アルキル化

【0053】

【化12】



(式中、 $\text{R}^0$  は、メチル、エチル、t-ブチル等のアルキルを表し、 $\text{L}^1$ 、 $\text{L}^2$  はそれぞれ独立して、塩素、臭素、ヨウ素、 $\text{X}^2$  は塩素、臭素、ヨウ素、トリフレート等の脱離基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

【0054】

化合物 (100)、化合物 (101)、化合物 (102)、および化合物 (103) は、例えば、新実験化学講座 14 巻 (丸善、1977 年発行)、実験化学講座 19~26 巻 (丸善、1992 年発行)、精密有機合成 (南江堂、1983 年発行)、ペプチド合成の基礎と実験 (丸善、1985 年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)、Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991、Pergamon Press)、Comprehensive Organic Transformations (1989、VCH Publishers) 等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

【0055】

化合物 (104) は、化合物 (100) と化合物 (101)、あるいは化合物 (102) と化合物 (103) から不活性溶媒中、塩基存在下、反応させることで製造することができる。すなわち、実験化学講座 20 巻 (丸善、1992 年発行)、J. Org. Chem, 56, 1321 (1991)、Heterocycles, 31, 1745 (1990) 等記載の O-アルキル化反応あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、2 種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0056】

塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属ヒドリド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、ナトリウムメトキシド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。

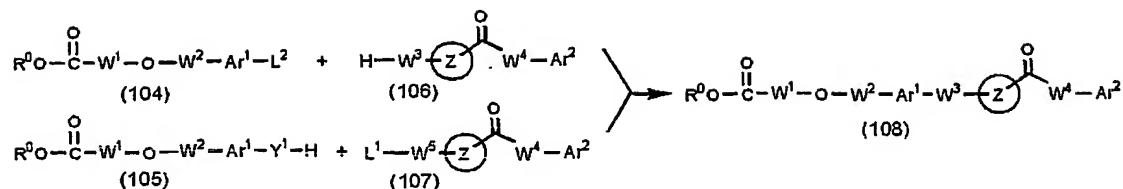
反応温度は、約  $-20^\circ\text{C}$  から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約  $0^\circ\text{C}$  から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

【0057】

製造法 (1-2) c 部分、d 部分の合成

【0058】

## 【化13】



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

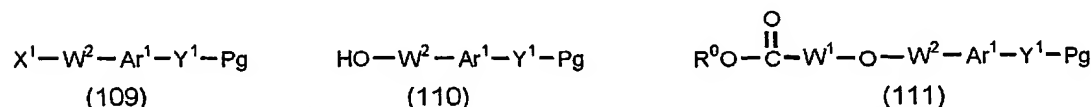
c部分の結合形成方法、d部分の結合形成方法、および化合物(106)、(107)の製造方法については、例えばWO 02/085851、WO 02/10131-A1に記載の方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

## 【0059】

化合物(105)は、化合物(109)あるいは化合物(110)を用いて、製造法(1-1)を用いて化合物(111)を得、化合物(111)を通常の脱保護反応を行うことにより得ることができる。

## 【0060】

## 【化14】



(式中、Pgは保護基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

## 【0061】

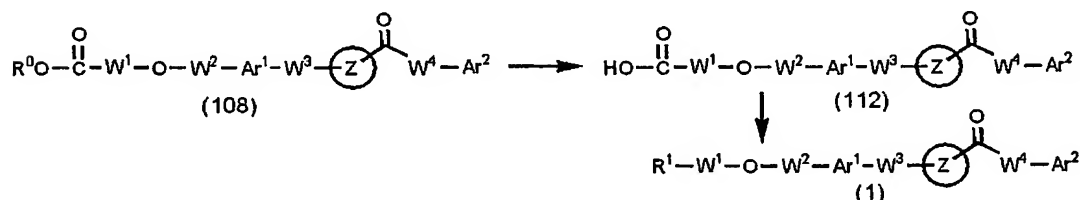
化合物(109)、および化合物(110)は、例えば、新実験化学講座14巻(丸善、1977年発行)、実験化学講座19~26巻(丸善、1992年発行)、精密有機合成(南江堂、1983年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)等に記載されている方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

## 【0062】

製造法(1-3)

## 【0063】

## 【化15】



(式中、R<sup>1</sup>は、前記の定義のうちアルコキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状アミノカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、置換されてもよいアリールスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

化合物(112)は、化合物(108)から通常の脱保護の技術を用いることで製造することができる。例えば、酸または塩基存在下、加水分解反応によって得られる。

## 【0064】

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、1種類以上の溶媒

と水を適宜の割合で混合して用いてよく、また無溶媒で行ってもよい。

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約 $-10^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

【0065】

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の金属炭酸塩等が挙げられ、含水溶媒中で行われる。

含水溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等から選ばれる1種類以上の溶媒と適宜の割合の水との混合溶媒が用いられる。

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約 $-10^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

【0066】

化合物(1)は、化合物(112)から自体公知の方法、例えば新実験化学講座14巻(丸善、1977年発行)、実験化学講座19~26巻(丸善、1992年発行)、精密有機合成(南江堂、1983年発行)、ペプチド合成の基礎と実験(丸善、1985年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)、Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991、Pergamon Press)、Comprehensive Organic Transformations (1989、VCH Publishers)、J. Org. Chem., 56, 2395 (1991)、Org. Synth. 3, 646 (1955)、Org. Synth. 29, 75 (1949)、Org. Synth. 50, 18 (1970)、Org. Synth. 50, 52 (1970)、J. Org. Chem., 64, 2322 (1999)、Tetrahedron Lett., 41, 6981 (2000)、Org. Lett., 2, 2789 (2000)、Org. Lett., 3, 193 (2001)、J. Org. Chem., 57, 5285 (1992)、J. Org. Chem., 66, 7945 (2001)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

本反応は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ から、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状アミノカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、置換されてもよいアリールスルホニルカルバモイル基、テトラゾリル基への変換反応、または $-\text{CO}_2\text{H}$ からシアノ基への変換反応、シアノ基からテトラゾリル基への変換反応を表す。

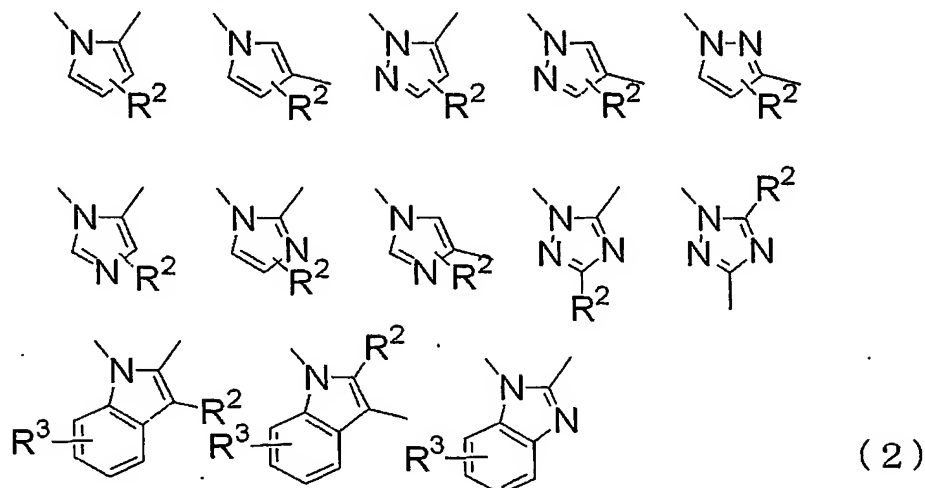
【0067】

製造法(2)環Zの構築方法

製造法(2-1)

【0068】

## 【化16】

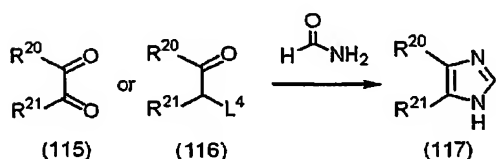


環Z上に置換基 $R^2$ があり環を構築する必要がある場合、例えば前記のComprehensive Heterocyclic Chemistry (例えば、ピロール誘導体、インドール誘導体: vol. 4; ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体: vol. 5; イミダゾール誘導体、ベンズイミダゾール誘導体: vol. 5; トリアゾール誘導体: vol. 5などが挙げられる)、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (例えば、ピロール誘導体、インドール誘導体: vol. 2; ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体: vol. 3; イミダゾール誘導体、ベンズイミダゾール誘導体: vol. 3; トリアゾール誘導体: vol. 4等が挙げられる)等に記載の方法、あるいはそれに準じる方法によって製造することができる。

例えば環Zがイミダゾールの場合、化合物(117)は、例えば化合物(115)、あるいは化合物(116)をホルムアミドと150~200℃にて加熱することにより製造することができる。

## 【0069】

## 【化17】



(式中、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ は独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいチオールを表し、 $L^4$ は水酸基、アミノ、臭素、塩素等を表す)

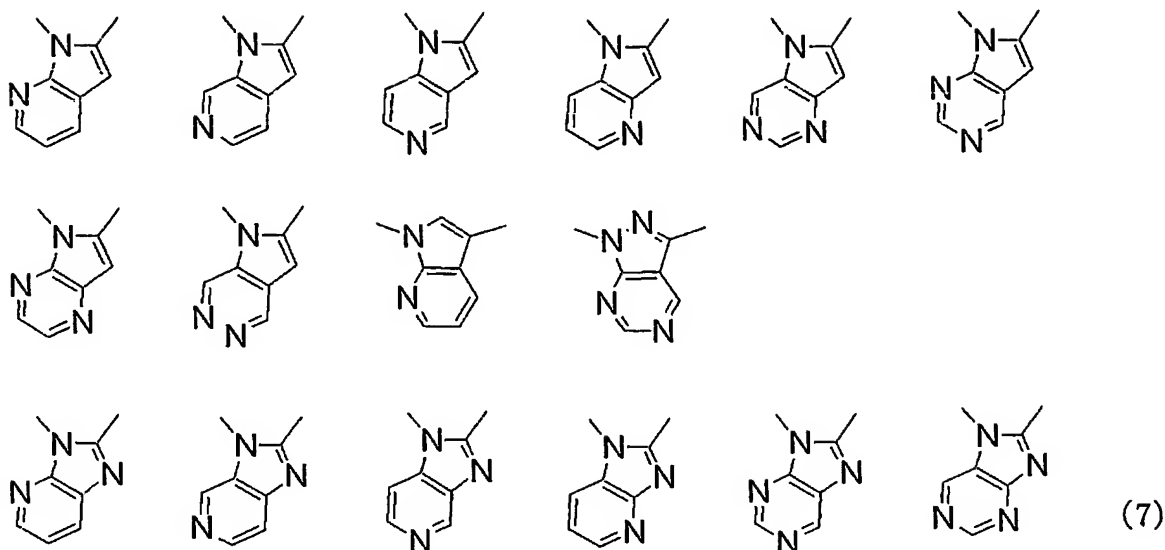
## 【0070】

また環Z上の置換基として、 $R^2$ または $R^3$ に臭素またはヨウ素が存在する場合、アリールボロン酸、またはヘテロアリールボロン酸とのSuzukiカップリング反応(J. Organomet. Chem, 576, 147 (1999)、J. Am. Chem. Soc, 122, 4020 (2000)、J. Am. Chem. Soc, 124, 6343 (2002)等記載の方法、またはそれに準じた方法によって製造できる)、アリールスズ化合物、またはヘテロアリールスズ化合物とのStilleカップリング反応(Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 25, 508 (1986)記載の方法、またはそれに準じた方法によって製造できる)等によっても $R^2$ または $R^3$ にアリール、またはヘテロアリールの導入を行うことができる。

製造法 (2-2)

【0071】

【化18】



式(7)で表されるヘテロアリール環は、例えば、Tetrahedron, 53, 3637 (1997)、Tetrahedron Lett., 39, 5159 (1998)、Tetrahedron, 49, 2885 (1993)、Synthesis, 877 (1996)、J. Heterocycl. Chem., 6, 775 (1969)、Heterocycles, 34, 2379 (1992)、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 2171 (2000)、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 2167 (2000)、Angew. Chem. Int. Ed., 39, 2488 (2000)、Tetrahedron, 54, 2931 (1998)、J. Org. Chem., 48, 1060 (1983)、J. Org. Chem., 30, 1528 (1965)、J. Org. Chem., 65, 7825 (2000)、J. Med. Chem., 16, 1296 (1973)、Tetrahedron, 48, 10549 (1992)、Heterocycles, 41, 161 (1995)等に記載されている方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

【0072】

本発明のヘテロアリール誘導体もしくはプロドラッグは、不斉が生じる場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割が挙げられる。

【0073】

光学分割法としては、本発明化合物またはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類)と塩を形成させることもできる。

本発明のヘテロアリール誘導体もしくはプロドラッグまたはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は光学活性なアミン(例えば $\alpha$ -フェネチルアミン、1,2-ジフェニルエタノールアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させることもできる。

【0074】

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向

上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する前に必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約 0.5 ~ 約 2.0 当量の範囲、好ましくは 1 当量前後の範囲が適当である。必要に応じて結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じて、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

#### 【0075】

本発明のヘテロアリアル誘導体またはその塩は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル、錠剤、ピル、散剤、カシエ剤、座剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液または懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）等が挙げられる。

上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシエ剤も同様の方法で製造できる。

#### 【0076】

注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでもよい、ポリエチレングリコールまたは／およびプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加えて製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

#### 【0077】

局所投与剤としては、上記の液剤および、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明化合物と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤および担体と混合し製造できる。軟膏およびクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤および／またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナッツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。

ローションは、水性または油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。

散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性または非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。

局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピ

ル、クロロクレゾール、ペンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでもよい。

# 【0078】

本発明のヘテロアリアル誘導体またはその塩は、糖尿病の患者、特に2型糖尿病またはインスリン非依存型糖尿病患者に対して投与できる。また、本発明のヘテロアリアル誘導体またはその塩は、糖尿病の患者の血糖値をコントロールすることができる。その際の、投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約500mgの範囲、好ましくは約5～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300mgの範囲、好ましくは約1～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

# 【0079】

本発明によって得られる一般式(1)を有する化合物の具体例としては、例えば以下に示した表1～5に示した化合物を挙げることができる。

# 【0080】

【表1】

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

# 【0081】

【表 2】

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

【0082】

【表 3】

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
25		31	
26		32	
27		33	
28		34	
29		35	
30		36	

【 0 0 8 3 】

【表 4】

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
37		43	
38		44	
39		45	
40		46	
41		47	
42		48	

【 0 0 8 4 】

【表5】

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
49		55	
50		56	
51		57	
52		58	
53		59	
54		60	

## 【0085】

以下参考例および実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## LC-MS分析条件

本体: ZQ2000 (waters社)、イオン化法: ESI

カラム: XTerra MS C<sub>18</sub> 2.5μm (2.1x20mm) (waters社)

A液: H<sub>2</sub>O、B液: アセトニトリル、流速: 1ml/min

分析条件;

0.0min → 0.5min: A液 95%一定 (B液 5%)

0.5min → 2.5min: A液 95% → 1% (B液 5% → 99%)

2.5min → 3.5min A液 1%一定 (B液 99%)

0min → 3.5minにおいて、A液+B液 (=全量) に対して0.06%ギ酸存在下にて分析)

r.t. = Retention Time

## 【0086】

## 参考例 1

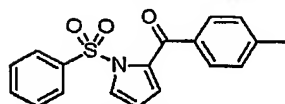
(1-アリル-1H-ピロール-2-イル) (4-メチルフェニル) メタノンの合成

## 参考例 1-1

(4-メチルフェニル) [1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-イル] メタノンの合成

【0087】

【化19】



窒素気流下、1-ベンゼンスルホニル 1H-ピロール (284 g, 1.37 mol) のジクロロメタン (1.0 L) 溶液に塩化 p-トルオイル (318 g, 2.06 mol) と三フッ化ホウ素エーテル錯体 (350 g, 2.47 mol) を加え、混合物を室温で7日間放置した。反応溶液を1N塩酸水 (750 mL) で2回、1N水酸化ナトリウム水溶液 (750 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で、それぞれ順に洗浄し、乾燥、濾過した。濾液を常圧で約 500 mL になるまで濃縮し、ヘキサン (500 mL) を加えた。さらに、約 500 mL になるまで濃縮し、10℃まで冷却し、結晶を濾取した。これをヘキサン、トルエンで順に洗浄、乾燥し、表題化合物を得た (315 g, 71%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.12 (d, 2H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 7.72 (brd, 2H,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.65 (brt, 1H,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.58 (brt, 2H,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.25 (d, 2H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.69 - 6.72 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H,  $J = 3.1, 0.5\text{Hz}$ ), 2.42 (s, 3H).

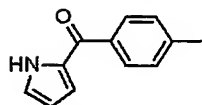
【0088】

## 参考例 1-2

(4-メチルフェニル) (1H-ピロール-2-イル) メタノンの合成

【0089】

【化20】



参考例 1-1 の化合物 (145 g, 446 mmol) をメタノール (1.0 L) に懸濁し、5N 水酸化ナトリウム水 (1.1 kg) を加え、30分間加熱還流した。この溶液を 0℃まで冷却し、析出した結晶を濾取し、乾燥して表題化合物を得た。(80 g, 97%)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.52 (brs, 1H), 8.25 (d, 2H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.29 (d, 2H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.12 (brs, 1H), 6.88 - 6.91 (m, 1H), 6.32 - 6.36 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

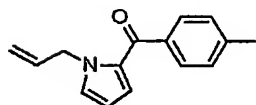
【0090】

## 参考例 1-3

(1-アリル-1H-ピロール-2-イル) (4-メチルフェニル) メタノンの合成

【0091】

【化21】



t-ブトキシカリウム (1.05 g, 9.36 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) に溶解し、参考例 1-2 の化合物 (1.65 g, 8.91 mmol) を加えた。室温で30分間攪拌し、臭化アリル (1.62 g, 13.4 mmol) を加えた。2時間攪拌し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を合成した (1.61 g, 80%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.71 (d, 2H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.25 (d, 2H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ),

6.98 (dd, 1 H,  $J = 1.6, 2.5$  Hz), 6.74 (dd, 1 H,  $J = 1.6, 4.0$  Hz), 6.19 (dd, 1 H,  $J = 2.5, 4.0$  Hz), 6.07 (ddt, 1 H,  $J = 10.3, 16.7, 5.6$  Hz), 5.16 (dq, 1 H,  $J = 10.3, 1.3$  Hz), 5.07 (dq, 1 H,  $J = 16.7, 1.3$  Hz), 5.05 (dt, 2 H,  $J = 5.6, 1.3$  Hz), 2.42 (brs, 3 H).

## 【実施例 1】

## 【0092】

2-メチル-2-[(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸の合成

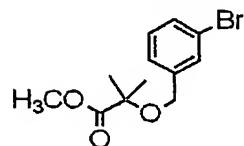
## 行程 1

## 【0093】

2-(3-ブromo-ベンジルオキシ)-2-メチル-プロピオン酸メチルの合成

## 【0094】

## 【化 2 2】



2-ヒドロキシイソ酪酸メチル (1 g, 4.0 mmol) の THF (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%, 115 mg, 4.8 mmol) を 0℃ で加え、室温で 15 分攪拌した後、3-ブromoベンジルプロマイド (567 mg, 4.8 mmol) を加えて、50℃ で 12 時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニア水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトフィーで精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1)、表題化合物を得た (520 mg, 52%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.40 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.29 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.20 (dd, 1H,  $J = 7.9, 7.9$  Hz), 4.44 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)

LC-MS: r.t. 2.30 min.,  $m/z$  287 ( $M+1$ )

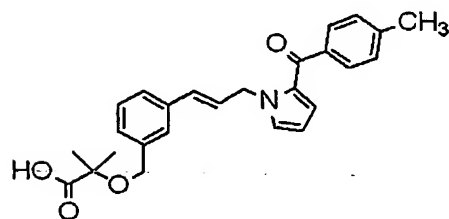
## 行程 2

## 【0095】

2-メチル-2-[(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸の合成

## 【0096】

## 【化 2 3】



行程 1 の化合物 (300 mg, 1.05 mmol)、参考例 1-3 の化合物 (325 mg, 1.56 mmol)、ビス (トリ t-ブチルホスフィン) パラジウム (20 mg, 0.039 mmol)、N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (409 mg, 2.1 mmol) のジオキサン (1 ml) 溶液を 65℃ にて 6 時間攪拌した。反応液に 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) にて分離し、表題化合物のメチルエステル体を得た (250 mg, 55%)。

上記メチルエステル (242 mg) を THF (1 ml) に溶解し、この THF 溶液にメタノール (1 ml)、3N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液

を水で希釈し、ジエチルエーテルにて洗浄した。水層に5%硫酸水素カリウム水を加え弱酸性 (pH 約 4) とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し、表題化合物を得た (195 mg, 2工程収率 44 % )。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.73 (d, 2H,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 5H), 7.05 (dd, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ,  $1.7\text{Hz}$ ), 6.77 (dd, 1H,  $J = 4.0\text{Hz}$ ,  $1.7\text{Hz}$ ), 6.45 (dt, 1H,  $J = 16.0\text{Hz}$ ,  $5.0\text{Hz}$ ), 6.51 (d, 1H,  $J = 16.0\text{Hz}$ ), 6.21 (dd, 1H,  $J = 4.0$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ), 5.20 (d, 2H,  $J = 5.0\text{ Hz}$ ), 4.49 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)

LC-MS: r.t. 2.44 min.,  $m/z$  418 ( $M+1$ )

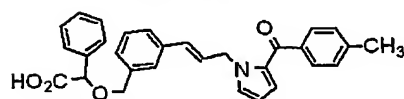
【0097】

実施例1と同様にして、実施例2～10の化合物を合成した。

【実施例2】

【0098】

【化24】

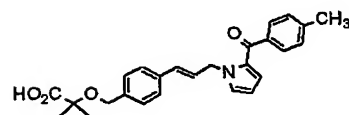


LC-MS: r.t. 2.56 min.,  $m/z$  466 ( $M+1$ )

【実施例3】

【0099】

【化25】

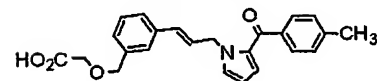


LC-MS: r.t. 2.53 min.,  $m/z$  418 ( $M+1$ )

【実施例4】

【0100】

【化26】

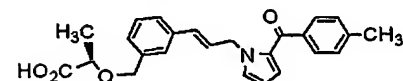


LC-MS: r.t. 2.35 min.,  $m/z$  390 ( $M+1$ )

【実施例5】

【0101】

【化27】

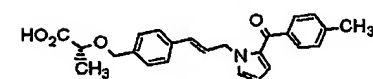


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.73 (d, 2H,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 7.20-7.34 (m, 6H), 7.05 (dd, 1H,  $J = 2.4$ ,  $1.7\text{ Hz}$ ), 6.77 (dd, 1H,  $J = 4.0$ ,  $1.7\text{ Hz}$ ), 6.50 (d, 1H,  $J = 16\text{ Hz}$ ), 6.45 (dt, 1H,  $J = 16$ ,  $4.8\text{ Hz}$ ), 6.21 (dd, 1H,  $J = 4.0$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ), 5.20 (d, 2H,  $J = 4.8\text{ Hz}$ ), 4.63 (d, 1H,  $J = 11.5\text{ Hz}$ ), 4.51 (d, 1H,  $J = 11.5\text{ Hz}$ ), 4.08 (q, 1H,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 2.42 (s, 3H), 1.48 (d, 3H,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ).

【実施例6】

【0102】

【化28】

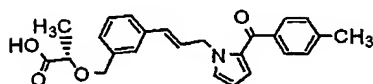


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.73 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.28 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.25 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.05 (dd, 1H,  $J = 2.4, 1.7$  Hz), 6.77 (dd, 1H,  $J = 4.0, 1.7$  Hz), 6.49 (d, 1H,  $J = 16$  Hz), 6.45 (dt, 1H,  $J = 16, 4.9$  Hz), 6.21 (dd, 1H,  $J = 4.0, 2.4$  Hz), 5.20 (d, 2H,  $J = 4.9$  Hz), 4.65 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 4.52 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 4.08 (q, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 2.42 (s, 3H), 1.46 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz)

## 【実施例 7】

【0103】

【化 29】

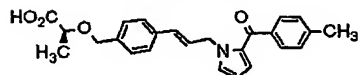


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.73 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.20–7.34 (m, 6H), 7.05 (dd, 1H,  $J = 2.4, 1.7$  Hz), 6.77 (dd, 1H,  $J = 4.0, 1.7$  Hz), 6.50 (d, 1H,  $J = 16$  Hz), 6.45 (dt, 1H,  $J = 16, 4.8$  Hz), 6.21 (dd, 1H,  $J = 4.0, 2.4$  Hz), 5.20 (d, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 4.63 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz), 4.51 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz), 4.08 (q, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 2.42 (s, 3H), 1.48 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz).

## 【実施例 8】

【0104】

【化 30】

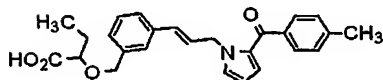


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.73 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.28 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.25 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.05 (dd, 1H,  $J = 2.4, 1.7$  Hz), 6.77 (dd, 1H,  $J = 4.0, 1.7$  Hz), 6.49 (d, 1H,  $J = 16$  Hz), 6.45 (dt, 1H,  $J = 16, 4.9$  Hz), 6.21 (dd, 1H,  $J = 4.0, 2.4$  Hz), 5.20 (d, 2H,  $J = 4.9$  Hz), 4.65 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 4.52 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 4.08 (q, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 2.42 (s, 3H), 1.46 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz)

## 【実施例 9】

【0105】

【化 31】

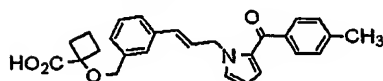


LC-MS:r.t. 2.43 min.,  $m/z$  418 ( $M+1$ )

## 【実施例 10】

【0106】

【化 32】



LC-MS:r.t. 2.51 min.,  $m/z$  430 ( $M+1$ )

## 【実施例 11】

【0107】

P PAR  $\alpha$  または  $\gamma$  アゴニスト活性の評価

レポータープラスミドの作成

ヒト P PAR  $\alpha$  のリガンド結合領域 (アミノ酸残基 167–468 を含む) をコードす

る遺伝子断片、またはヒト PPAR $\gamma$  のリガンド結合領域（アミノ酸残基 204-505 を含む）をコードする遺伝子断片取得を、酵母 GAL4 蛋白の DNA 結合領域を含む発現ベクター pM（クローンテック）のマルチクローニングサイトに挿入し、GAL4 蛋白 DNA 結合領域とヒト PPAR $\alpha$  または  $\gamma$  リガンド結合領域の融合蛋白を発現するベクタープラスミドを得た。

レポータープラスミドとして、ホタルルシフェラーゼ遺伝子を含む pGL3-basic ベクター（プロメガ）に GAL4 蛋白応答配列 UAS とウサギ  $\beta$  グロビンプロモーターを挿入したものをを用いた。

形質転換効率の補正用に、lacZ 遺伝子を含むプラスミド p $\beta$ gal control 1（クローンテック）を用いた。

#### 【0108】

##### ルシフェラーゼアッセイ

COS-1 細胞は、5% 活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清（ギブコ）を含むフェノールレッド不含ダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）（ギブコ）を用い、5% 二酸化炭素存在下、37℃ で培養した。COS-1 細胞を 24 ウェルプレートに  $5 \times 10^4$  個/ウェルの密度で播種し、一晚培養した。培地を 5% 活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清不含培地に交換し、1 ウェル当たり、GAL4-PPAR $\alpha$  または  $\gamma$  発現プラスミド 5 ng、レポータープラスミド 50 ng、p $\beta$ gal control 350 ng の DNA をリポフェクトアミンプラス試薬（ギブコ）を用いてトランスフェクションした。4 時間培養後、培地を 5% 活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清含有培地に交換し、本発明化合物を最終濃度 1  $\mu$ M または 10  $\mu$ M となるように添加した。24 時間培養後、ルシフェラーゼアッセイシステム（プロメガ）添付の細胞溶解液を用いて細胞を溶解し、同添付のルシフェラーゼ測定試薬を用いて、ルミノメーターにてルシフェラーゼ活性を測定した。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性は、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ酵素測定システム（プロメガ）を用いて測定し、形質転換効率を補正した。

PPAR $\alpha$  または  $\gamma$  アゴニスト活性は、対照として溶媒（DMSO）を添加したウェルのルシフェラーゼ活性を 1 とした相対活性で示した。10  $\mu$ M での PPAR $\alpha$  アゴニスト活性、PPAR $\gamma$  アゴニスト活性は以下の表に示した。

#### 【0109】

【表 6】

被験物質 (実施例番号)	PPAR $\alpha$ アゴ ニスト活性 (10 $\mu$ M)	PPAR $\gamma$ アゴ ニスト活性 (10 $\mu$ M)	被験物質 (実施例番号)	PPAR $\alpha$ アゴ ニスト活性 (10 $\mu$ M)	PPAR $\gamma$ アゴ ニスト活性 (10 $\mu$ M)
1	8.0	4.7	5	11.8	5.4
2	7.8	5.8	6	10.1	5.5
3	12.8	7.5	7	10.8	2.9
4	12.8	3.4	9	8.6	5.3

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0110】

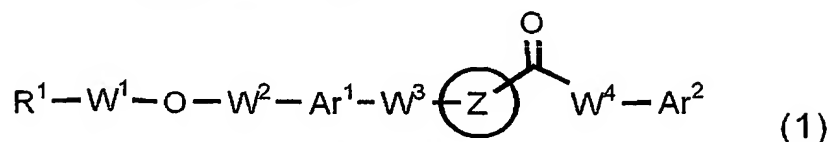
本発明に係わる新規ヘテロアリアル誘導体 (1) またはその薬学的に許容される塩は、糖尿病治療薬、または予防薬、あるいは血糖調節剤として使用しうる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 新規な糖尿病治療剤の提供。

【解決手段】 式 1



(式中、環 Z は、置換されてもよいヘテロアリールを表し、

 $W^4$  は、単結合低級アルキレン、または低級アルケニレン等を表し、 $Ar^2$  は、置換されてもよいアリール、または置換されてもよいヘテロアリールを表し、 $W^3$  は、低級アルキレン、低級アルケニレン等を表し、 $Ar^1$  は、置換されてもよいアリーレン、または置換されてもよいヘテロアリーレンを表し、 $W^1$  および  $W^2$  は、置換されてもよい低級アルキレンを表し、 $R^1$  は、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状アミノカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、置換されてもよいアリールスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基を表す。) で表される新規なヘテロアリール誘導体。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-274684
受付番号	50301172645
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 7月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月15日

特願 2 0 0 3 - 2 7 4 6 8 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 1 8 3 3 7 0 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 9 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号
氏 名	住友製薬株式会社